

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-86663

(P2000-86663A)

(43) 公開日 平成12年3月28日 (2000.3.28)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード <sup>*</sup> (参考)
C 0 7 D 487/04	1 4 6	C 0 7 D 487/04	1 4 6 4 C 0 5 0
	1 4 0		1 4 0 4 C 0 6 3
	1 4 7		1 4 7 4 C 0 6 5
A 6 1 K 31/435	A A E	A 6 1 K 31/435	A A E 4 C 0 7 1
31/505	A A B	31/505	A A B 4 C 0 8 6

審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 11 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平10-255778

(22) 出願日 平成10年9月9日 (1998.9.9)

(71) 出願人 000002819

大正製薬株式会社

東京都豊島区高田3丁目24番1号

(72) 発明者 中里 篤郎

東京都豊島区高田3-24-1 大正製薬株式会社内

(72) 発明者 熊谷 利仁

東京都豊島区高田3-24-1 大正製薬株式会社内

(74) 代理人 100064908

弁理士 志賀 正武 (外9名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アリールテトラヒドロピリジン誘導体

(57) 【要約】

【課題】 C R F が関与すると考えられる疾患に有効な化合物を提供すること。

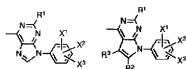
【解決手段】 式

【化1】



【式中、Ar はフェニル基、置換フェニル基、チエニル基又はフリル基を示し、Z は式

【化2】



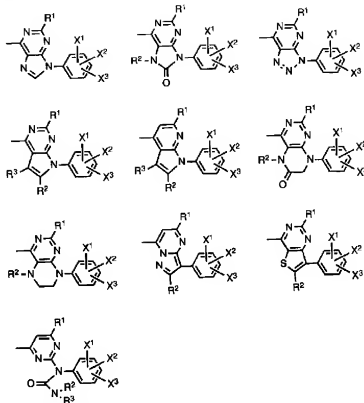
(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基を示し、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>及びX<sup>3</sup>は同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基を示す。) 等を示す。】で表されるアリールテ

トラヒドロピリジン誘導体又はその医薬上許容される塩。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式

【化1】



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は同一又は異なつて水素原子又は低級アルキル基を示し、 $X^1$ 、 $X^2$ 及び $X^3$ は同一又は異なつて水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基を示す。)のいずれかを示す。]で表されるアリールテトラヒドロピリジン誘導体又はその医薬上許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、うつ症、不安症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、摂食障害、高血圧、消化器疾患、薬物依存症、脳梗塞、脳虚血、脳浮腫、頭部外傷、炎症、免疫関連疾患などCorticotropin Releasing Factor (CRF) が関与していると考えられる疾患の治療剤に関する。

【0002】

【従来の技術】CRFは41個のアミノ酸から成るホルモンであり (Science, 213, 1394-1397, 1981; J. Neurosci., 7, 88-100, 1987)、ストレスに対する生体反応の中核的役割を果たしていることが示唆されている (Cell Mol. Neurobiol., 14, 579-588, 1994; Endocrinol., 132, 723-728, 1994; Neuroendocrinol. 61, 445-45

[式中、Arはフェニル基、置換フェニル基、チエニル基又はフリル基を示し、Zは式

【化2】

2, 1995)。CRFは視床下部-下垂体-副腎系を介して末梢の免疫系、交感神経系に作用し、また、中枢神経系において神経伝達物質として機能すると考えられており (in Corticotropin Releasing Factor: Basic and Clinical Studies of a Neuropeptide, pp 29-52, 1990)、例えば、下垂体除去ラット及び正常ラットにCRFを脳室内投与すると両ラットで不安様症状 (Pharmacol. Rev., 43, 425-473, 1991; Brain Res. Rev., 15, 71-100, 1990) が惹起される。

【0003】CRFが関与した疾患は1991年 Owens及びNemeroffの総説 (Pharmacol. Rev., 43, 425-474, 1991) にまとめられている。すなわち、うつ症、不安症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、摂食障害、高血圧、消化器疾患、薬物依存症、炎症、免疫関連疾患などにCRFが関与している。最近ではてんかん、脳梗塞、脳虚血、脳浮腫、頭部外傷にもCRFが関与していることが報告されている (Brain Res. 545, 339-342, 1991; Ann. Neurol. 31, 48-498, 1992; Dev. Brain Res. 91, 245-251, 1996; Brain Res. 744, 166-170, 1997)。したがって、CRF受容体拮抗薬はこれら疾患の治療又は予防剤として有用である。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、うつ症、不安症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、摂食障害、高血圧、消化器疾患、薬物依存症、てんかん、脳梗塞、脳虚血、脳浮腫、頭部外傷、炎症、免疫関連疾患など、CRFが関与しているとされる疾患の治療剤又は予防剤に有効なCRF拮抗薬を提供することにある。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らはアリールテトラヒドロピリジン誘導体について鋭意検討した結果、

CRF受容体に高い親和性を示すアリールテトラヒドロピリジン誘導体を見出し、本発明を完成した。

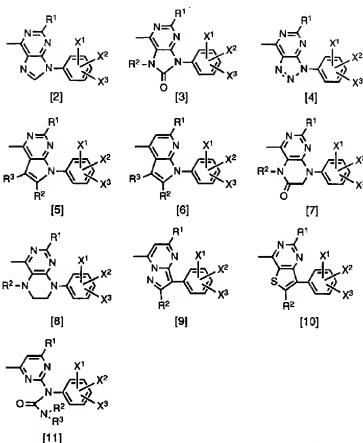
【0006】本発明は、下記式〔1〕

【化3】



〔式中、Arはフェニル基、置換フェニル基、チエニル基又はフリル基を示し、Zは下記式〔2〕-〔11〕

【化4】



〔式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基を示し、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>及びX<sup>3</sup>は同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基を示す。〕のいずれかを示す。〕で表されるアリールテトラヒドロピリジン誘導体又はその医薬上許容される塩である。

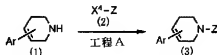
【0007】本発明において、Arの置換位置は4位又は5位である。置換フェニル基とはハロゲン原子、炭素数1～5のアルキル基、炭素数1～5のアルコキシ基、およびトリフルオロメチル基から選択された1～3個の置換基を有するフェニル基を示し、例えば2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、2-ブロモフェニル基、

3-ブロモフェニル基、4-ブロモフェニル基、2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、3,4-ジフルオロフェニル基、3,5-ジフルオロフェニル基、2,4-ジフルオロフェニル基、3,4-ジクロロフェニル基、3,5-ジクロロフェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基などである。低級アルキル基とは直鎖状又は分岐鎖状の炭素数1～5のアルキル基を示し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基などである。低級アルキルアミノ基とは直鎖状又は分岐鎖状の炭素数1～5のアルキル基の1個又は2個で置換されたアルキルアミノ基を示し、例えばメチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジエチル

ルアミノ基、プロピルアミノ基、ジプロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基などである。ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を示す。低級アルコキシ基とは直鎖状又は分岐鎖状の炭素数1～5のアルコキシ基を示し、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基などである。低級アルキルチオ基とは直鎖状又は分岐鎖状の炭素数1～5のアルキルチオ基を示し、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、ペンチルチオ基、イソペンチルチオ基などである。また、本発明における医薬上許容される塩とは、例えば硫酸、塩酸、硝酸などの生理学的に使用可能な鉱酸との塩、酢酸、シュウ酸、乳酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、ペンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸などの有機酸との塩などである。

【0008】

反応式1



【0010】ここで塩基とは、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等のアミン類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基、ナトリウムメトキシライド、ナトリウムエトキシライド、カリウム tert-ブトキシライド等のアルコラート類、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド等の金属アミド類、メチルマグネシウムブロマイド等のグリニャール試薬類である。不活性溶媒とは、例えばメタノール、エタノール、イソプロピルアル

【発明の実施の形態】式[1]の化合物は、例えば、以下の反応式1～3に示す方法によって製造することができる（以下の反応式中、Ar、Z、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>は前記と同じであり、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は同一又は異なって炭素数1～5のアルキル基を示すか、又は隣接する酸素原子と共に1，2-エチレンジオキシ基又は1，3-プロピレンジオキシ基を示し、R<sup>4</sup>OとR<sup>5</sup>Oの結合位置は共に4位又は5位の同一炭素であり、X<sup>4</sup>は塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を示し、X<sup>5</sup>は水素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を示す。）

【0009】すなわち、下記反応式1に示すように、本発明化合物である誘導体(3)は4-又は5-アリール-1，2，3，6-テトラヒドロピリジン誘導体(1)をハロゲン化ヘテロ環誘導体(2)と塩基の存在下又は非存在化、不活性溶媒中で反応させる工程Aによって合成することができる。

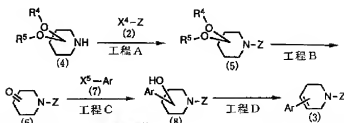
【化5】

コール、エチレンジグリコール等のアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1，2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類、N，N-ジメチルホルムアミド等のアミド類、アセトニトリル、水又はこれらの溶媒から選択された混合溶媒等である。

【0011】また、本発明の誘導体(3)は以下に示す反応式2によっても合成することができる。

【化6】

反応式2



【0012】すなわち、まずハロゲン化ヘテロ環誘導体(2)とビペリジン誘導体(4)を原料として、ケタール誘導体(5)を前記の工程Aと同様に合成する。次に、ケタール誘導体(5)を不活性溶媒中、酸と処理する工程Bによってケトン誘導体(6)を得る。ここで不活性溶媒とは、例えばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、エチレンジグリコール等のアルコール類、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1，2-ジメトキシエタン等のエーテル類、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素類、

アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、例えばN，N-ジメチルホルムアミド等のアミド類、水又はこれらの溶媒から選択された混合溶媒等である。酸とは、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸等の無機酸、例えばp-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸類、例えばp-トルエンスルホン酸ピリジニウム等の酸類とアミン類の塩等である。

【0013】次に、工程Cにおいて、ケトン誘導体(6)をアリール誘導体(7)と金属試薬から得られるアリール金属試薬と不活性溶媒中で反応させてアルコ-

ル化合物(8)を得る。ここで金属試薬とは、例えばマグネシウム、リチウム等の金属、例えばn-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム、フェニルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド等の有機リチウム化合物等である。不活性溶媒とは、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、例えばヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素類等である。

【0014】最後に、工程Dにおいて、アルコール誘導体(8)を酸性条件下脱水するか、又はアルコールを活性体に変換後、塩基性条件下反応することによって本発明化合物(3)を得ることができる。ここで酸性条件下の脱水とは、不活性溶媒として、例えばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、エチレングリコール等のアルコール類、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、例えばアセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、水、又はこれら混合溶媒を用い、酸として、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸等の無機酸、例えば塩化水素、臭化水素等のハロゲン化水素類、例えばp-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、蟻酸等の有機酸類を用いる。

【0015】また、活性体とは、アルコール誘導体(8)の水酸基のスルホニル化誘導体又はアシル化誘導体、又はアルコール誘導体(8)の水酸基をハロゲン原子で置換したハロゲン置換誘導体をさす。そして、これらの活性体は、不活性溶媒として、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素類、例えばクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化合物、例えばN,N-ジメチルホルムアミド等のアミド類等を用い、塩基として、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等のアミン類、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリ

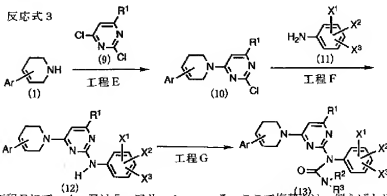
ウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基、例えばナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド等の金属アミド類等を用い、例えばメタンスルホニルクロライド、p-トルエンスルホニルクロライド等のスルホニルクロライド類、例えばアセチルクロライド等の有機カルボニルクロライド、例えば無水酢酸、無水トリフルオロ酢酸等の有機カルボニル酸無水物、例えば塩化スルホニル、塩化ホスホリル等のハロゲン化剤等を反応し得られる。

【0016】そして、塩基性条件下での反応とは、不活性溶媒として、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素類、例えばクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化合物、例えばN,N-ジメチルホルムアミド等のアミド類等を用い、塩基として、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン等のアミン類、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基、例えばナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド等の金属アミド類等を用いることを示す。

【0017】なお、ペリリジン誘導体(4)にハロゲン化ヘテロ環誘導体(2)を反応させる工程Aの代わりに、ペリリジン誘導体(4)の窒素原子上の水素原子を適当な保護基で置換するようにしてもよい。この場合は、工程B、C及びDを経た後に、前記保護基を水素原子に置換してハロゲン化ヘテロ環誘導体(2)と反応させることにより、本発明の化合物を合成することができる。

【0018】本発明の化合物(13)は以下に示す反応式3によって合成することができる。

【化7】



【0019】まず、工程Eにて、4-又は5-アリアル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン誘導体(1)を塩基の存在下、不活性溶媒中で、4-ジクロロピリジン誘導体(9)と反応させて化合物(10)を得

る。ここで塩基とは、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等のアミン類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の

無機塩基、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド等のアルコラート類、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド等の金属アミド類等である。不活性溶媒とは、例えばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、エチレングリコール等のアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類、N, N-ジメチルホルムアミド等のアミド類等である。

【0020】次に、工程Fにおいて、化合物(10)とアニリン誘導体(11)を塩基の存在下又は非存在下、不活性溶媒中にて反応させて化合物(12)を得る。ここで塩基とは、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等のアミン類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化ナトリウム等の無機塩基、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド等のアルコラート類、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド等の金属アミド類等である。不活性溶媒とは、例えばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、エチレングリコール等のアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素類、例えばN, N-ジメチルホルムアミド等のアミド類等である。

【0021】最後に、工程Gにおいて、化合物(12)をホスゲン又はホスゲントリマー等のホスゲン同族体と反応後 $\text{HN}R^2R^3$ で示されるアミン類と反応するか、ホスゲン又はホスゲントリマー等のホスゲン同族体と $\text{HN}R^2R^3$ で示されるアミン類から得られる $\text{ClCON}R^2R^3$ を化合物(12)に反応するか、或いはシアン酸カリウムを酢酸と水の混合溶媒中反応させることによって、式(13)で示される本発明化合物を得ることが出来る。ここでホスゲン同族体を用いた反応は、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素類、例えばN, N-ジメチルホルムアミド等のアミド類、例えばジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒等の不活性溶媒中、必要に応じ例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等のアミン類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の無機塩基、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド等の金属アミド類等の塩基の存在下実施される。

【0022】

【実施例】以下に実施例及び試験例を示し本発明を具体的に説明する。

実施例1：6-[4-(4-クロロフェニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル]-2-メチル-9-(2-メチルチオ-4-イソプロピルフェニル)プリンの合成

6-クロロ-2-メチル-9-(2-メチルチオ-4-イソプロピルフェニル)プリン204mgと4-(4-クロロフェニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン塩酸塩212mgにジイソプロピルエチルアミン4.2m1を加え、加熱還流下1時間攪拌した。反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、クロロホルム抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=8:1~6:1)にて精製し、酢酸エチルにて再結晶し、6-[4-(4-クロロフェニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル]-2-メチル-9-(2-メチルチオ-4-イソプロピルフェニル)プリン235mgを得た。

【0023】上記化合物並びにテトラヒドロピリジン塩酸塩及びプリンの置換基を様々なに変化させて得られた化合物の構造と物性データを表1に示す。また、プリンに代えて、式[2]~[10]に対応する構造を有する化合物を上記と同様に4-置換テトラヒドロピリジン塩酸塩に反応させて得られた本発明化合物の構造と物性データを表2-表9に示す。

【0024】実施例2：2-メチル-6-[5-(2-メチルフェニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル]-9-(2-メチルチオ-4-イソプロピルフェニル)プリンの合成

(1) N-tert-ブトキシカルボニル-3-オキシペリジン17.50gのテトラヒドロフラン90mlの溶液を、o-プロモトルエン18.03gとマグネシウム2.35gからテトラヒドロフラン90ml中で調整したグリニャール試薬の溶液に氷冷下滴下した。室温で1時間攪拌後、氷冷した反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液100mlを滴下した。この反応混合物を減圧下濃縮した後、酢酸エチルにて抽出し、抽出液を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=5:1)にて精製し、N-tert-ブトキシカルボニル-3-ヒドロキシ-3-(2-メチルフェニル)ペリジン9.68gを得た。

(2) N-tert-ブトキシカルボニル-3-ヒドロキシ-3-(2-メチルフェニル)ペリジン590mgを1, 4-ジオキサン0.84mlに溶解し、濃塩酸8.4mlを滴下し、室温で1夜攪拌後更に3時間加熱還流した後、反応液を減圧下濃縮した。

(3) この残渣に6-クロロ-2-メチル-9-(2-メチルチオ-4-イソプロピルフェニル)プリン200

mg とジイソプロピルエチルアミン 5.0 ml を加え、加熱還流下 1 時間攪拌した。反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、クロロホルム抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=8:1）にて精製し、酢酸エチル-ヘキサンにて再結晶化し、2-メチル-6-[5-(2-メチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル]-9-(2-メチルチオ-4-イソプロピルフェニル)プリン 2.43 mg を得た。

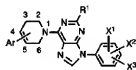
【0025】上記化合物並びにグリニヤール試薬及びブリンの置換基を様々に変化させて得られた化合物の構造と物性データを表 1 に示す。また、ブリンに代えて、式 [2] ~ [5] 及び [7] ~ [10] に対応する構造を有する化合物を上記と同様に反応させて得られた本発明化合物の構造と物性データを表 2 ~ 表 9 に示す。

【0026】実施例 3: 1-(4-(4-(3-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル)-6-メチルピリミジン-2-イル)-1-(4-イソプロピル-2-メチルチオ)フェニル-3-メチルウレアの合成

トリホスゲン 11.4 mg の塩化メチレン溶液 3 ml に 4-(4-(3-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル)-2-(4-イソプロピル-2-メチルチオ)フェニルアミノ-6-メチルピリミジン 43.2 mg とジイソプロピルアミン 0.20 ml の塩化メチレン溶液 5 ml を滴下し、10 分間攪拌後、40%メチルアミン水溶液 1.0 ml を滴下し、さらに 1 時間攪拌した。減圧下反応溶液を濃縮後、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、分液後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=4:1）にて精製し、ジイソプロピルエーテルで結晶化を行い、1-(4-(4-(3-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル)-6-メチルピリミジン-2-イル)-1-(4-イソプロピル-2-メチルチオ)フェニル-3-メチルウレア 2.40 mg を得た。本化合物及び反応するアミンの種類を変えた以外は上記と同様にし得られた化合物の構造と物性データを表 10 に示す。

【0027】

【表 1】



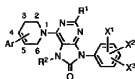
Com. No.	Exp. No.	Ar	R <sup>1</sup>	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	m. p. (°C) (Recry. Sol.)
1-01	1	4-(4-F-Ph)	Me	2-MeS	4-1-Pr	H	161.5-163.0 (AcOEt)
1-02	1	4-(3-F-Ph)	Me	2-MeS	4-1-Pr	H	167.5-168.5 (AcOEt)
1-03	1	4-(4-Cl-Ph)	Me	2-MeS	4-1-Pr	H	164.5-166.0 (AcOEt)
1-04	1	4-(3-Cl-Ph)	Me	2-MeS	4-1-Pr	H	154.5-156.0 (AcOEt)
1-05	1	4-(2-Me-Ph)	Me	2-MeS	4-1-Pr	H	151.5-152.5 (AcOEt)
1-06	1	4-(4-F-Ph)	Me	2-Br	4-1-Pr	H	166.5-167.0 (CHCl <sub>3</sub> -Hex)
1-07	1	4-(4-Cl-Ph)	Me	2-Br	4-1-Pr	H	159.5-160.0 (CHCl <sub>3</sub> -Hex)
1-08	1	4-Ph	Me	2-Br	4-1-Pr	H	アモルファス <sup>*</sup>
1-09	2	5-(4-F-Ph)	Me	2-MeS	4-1-Pr	H	135.0-135.5 (AcOEt-Hex)
1-10	2	5-(2-Me-Ph)	Me	2-MeS	4-1-Pr	H	150.0-150.5 (AcOEt-Hex)

\* 1: (表 1 中の表記について) Com. No. = 化合物番号. Exp. No. = 合成に用いた実施例番号. Recry. Sol. = 再結晶溶媒. Hex = ヘキサン.

\* 2: NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.30 (6H, d, J=6.8 Hz), 2.56 (3H, s), 2.70-2.83 (2H, m), 2.98 (1H, sept, J=6.8 Hz), 4.50-4.68 (2H, m), 4.83-4.98 (2H, m), 6.19-6.28 (1H, m), 7.20-7.49 (7H, m), 7.61 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.83 (1H, s). FAB/MS m/z: 488 (M<sup>+</sup>+1)

【0028】

【表 2】

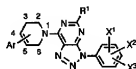


Com. No.	Exp. No.	Ar	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	m. p. (°C) (Recry. Sol.)
2-01	1	4-(3-F-Ph)	Me	Me	2-MeS	4-1-Pr	H	155.5-157.0 (AcOEt-Hex)
2-02	1	4-(4-Cl-Ph)	Me	Me	2-MeS	4-1-Pr	H	161.0-162.5 (AcOEt-Hex)
2-03	2	5-(4-F-Ph)	Me	Me	2-MeS	4-1-Pr	H	131.0-132.0 (AcOEt-Hex)
2-04	2	5-(2-Me-Ph)	Me	Me	2-MeS	4-1-Pr	H	163.5-164.5 (AcOEt-Hex)

\*1: (表2中の表記について) Com. No. = 化合物番号, Exp. No. = 合成に用いた実施例番号, Recry. Sol. = 再結晶溶媒, Hex = ヘキサン。

【0029】

【表3】

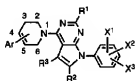


Com. No.	Exp. No.	Ar	R <sup>1</sup>	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	m. p. (°C) (Recry. Sol.)
3-01	1	4-(3-F-Ph)	Me	2-MeS	4-1-Pr	H	114.5-116.0 (AcOEt-Hex)
3-02	1	4-(4-Cl-Ph)	Me	2-Br	4-1-Pr	H	162.5-163.0 (HCl-Hex)
3-03	2	5-(2-Me-Ph)	Me	2-MeS	4-1-Pr	H	81.0- 82.5 (AcOEt-Hex)

\*1: (表3中の表記について) Com. No. = 化合物番号, Exp. No. = 合成に用いた実施例番号, Recry. Sol. = 再結晶溶媒, Hex = ヘキサン。

【0030】

【表4】



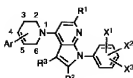
Com. No.	Exp. No.	Ar	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	m. p. (°C) (Recry. Sol.)
4-01	1	4-(3-F-Ph)	Me	H	Me	2-MeS	4-1-Pr	H	162.0-163.0 (AcOEt)
4-02	1	4-(4-Cl-Ph)	Me	H	Me	2-Me	6-Me	6-Me	172.0-173.0 (IPE)
4-03	1	4-(3-F-Ph)	Me	Me	Me	2-MeS	4-1-Pr	H	アモルファス <sup>*1</sup>
4-04	1	4-(4-Cl-Ph)	Me	Me	Me	2-MeS	4-1-Pr	H	173.0-174.0 (AcOEt)
2-05	2	5-(2-Me-Ph)	Me	H	Me	2-MeS	4-1-Pr	H	119.5-120.5 (AcOEt-Hex)
4-06	2	5-(2-Me-Ph)	Me	Me	Me	2-MeS	4-1-Pr	H	133.0-134.0 (AcOEt-Hex)

\*1: (表4中の表記について) Com. No. = 化合物番号, Exp. No. = 合成に用いた実施例番号, Recry. Sol. = 再結晶溶媒, Hex = ヘキサン, IPE = イソプロピルエーテル

\*2: NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.32 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.05 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.70-2.85 (2H, m), 2.99 (1H, sept, J = 6.9 Hz), 3.63-3.93 (2H, m), 4.16-4.28 (2H, m), 6.24-6.34 (1H, m), 6.89-7.40 (7H, m).  
FABMS m/z: 501 (M<sup>+</sup>+1)

【0031】

【表5】



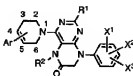
Com. No.	Exp. No.	Ar	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	m. p. (°C) (Recry. Sol.)
5-01	1	4-(4-Cl-Ph)	Me	H	H	2-Me	4-Me	6-Me	アモルファス**

\*1: (表5中の表記について) Com. No. = 化合物番号, Exp. No. = 合成に用いた実施例番号, Recry. Sol. = 再結晶溶媒.

\*2: NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.93 (6H, s), 2.33 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.70-2.83 (2H, m), 3.87 (2H, t, J=5.6Hz), 4.14-4.24 (2H, m), 6.19-6.26 (1H, m), 6.35 (1H, s), 6.65 (1H, d, J=3.7Hz), 6.89 (1H, d, J=3.7Hz), 6.96 (1H, s), 6.97 (1H, s), 7.25-7.44 (4H, m).  
EIMS m/z: 441 (M<sup>+</sup>)

【0032】

【表6】

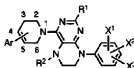


Com. No.	Exp. No.	Ar	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	m. p. (°C) (Recry. Sol.)
6-01	1	4-(3-F-Ph)	Me	H	2-MeS	4-1-Pr	H	184.0-185.5 (Et <sub>2</sub> O <sup>1</sup> )
6-02	2	5-(2-Me-Ph)	Me	H	2-MeS	4-1-Pr	H	189.0-190.5 (AcOEt-1PE <sup>2</sup> )

\*1: (表6中の表記について) Com. No. = 化合物番号, Exp. No. = 合成に用いた実施例番号, Recry. Sol. = 再結晶溶媒. 1PR=ジイソプロピルエーテル

【0033】結晶化形態.

【表7】



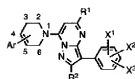
Com. No.	Exp. No.	Ar	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	m. p. (°C) (Recry. Sol.)
7-01	2	5-(2-Me-Ph)	Me	H	2-MeS	4-1-Pr	H	アモルファス**

\*1: (表7中の表記について) Com. No. = 化合物番号, Exp. No. = 合成に用いた実施例番号, Recry. Sol. = 再結晶溶媒.

\*2: NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.29 (6H, d, J=6.8Hz), 2.23 (3H, s), 2.30-2.48 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.94 (1H, sept, J=6.8Hz), 3.18-4.13 (8H, m), 5.63-5.75 (1H, m), 7.00-7.27 (7H, m).  
Ion Spray m/z: 486 (M<sup>+</sup>+1)

【0034】

【表8】



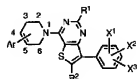
Com. No.	Exp. No.	Ar	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	m. p. (°C) (Recry. Sol.)
8-01	1	4-(3-F-Ph)	Me	Me	2-Cl	4-Cl	H	183.5-184.5 (AcOEt)
8-02	2	5-(2-Me-Ph)	Me	H	2-Cl	4-Cl	H	159.0-160.0 (IPE)
8-03	2	5-(2-Me-Ph)	Me	Me	2-Cl	4-Cl	H	153.5-155.0 (AcOEt)
8-04	2	5-(2-Me-Ph)	Me	SMc	2-Cl	4-Cl	H	152.0-153.5 (Hex-Et <sub>2</sub> O*)

\*1: (表8中の表記について) Com. No. =化合物番号, Exp. No. =合成に用いた実施例番号, Recry. Sol. =再結晶溶媒, Hex=ヘキサン, IPE=ジイソプロピルエーテル。

\*2: 結晶化剤。

【0035】

【表9】

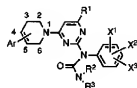


Com. No.	Exp. No.	Ar	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	m. p. (°C) (Recry. Sol.)
9-01	1	4-(3-F-Ph)	Me	H	2-Me	4-Me	6-Me	187.0-188.0 (Hex-AcOEt)
9-02	2	5-(2-Me-Ph)	Me	H	2-Me	4-Me	6-Me	139.0-140.0 (Hex-AcOEt*)

\*1: (表9中の表記について) Com. No. =化合物番号, Exp. No. =合成に用いた実施例番号, Recry. Sol. =再結晶溶媒, Hex=ヘキサン。

【0036】: 結晶化剤。

【表10】



Com. No.	Exp. No.	Ar	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	m. p. (°C) (Recry. Sol.)
10-01	3	4-(3-F-Ph)	Me	H	H	2-MeS	4-1-Pr	H	152.5-154.0 (Et <sub>2</sub> O*)
10-02	3	4-(3-F-Ph)	Me	Me	H	2-MeS	4-1-Pr	H	98.0-99.5 (IPE*)

\*1: (表10中の表記について) Com. No. =化合物番号, Exp. No. =合成に用いた実施例番号, Recry. Sol. =再結晶溶媒, IPE=ジイソプロピルエーテル。

【0037】: 濃縮乾燥法を含むいくつかの化合物について、CRF受容体への拮抗性試験を行った。

試験例【CRF受容体結合実験】: 受容体標品としてラット前頭皮質膜を用い、<sup>125</sup>I 標識リガンドとして<sup>125</sup>I-CRFを用いた。<sup>125</sup>I 標識リガンドを用いた結合反応は、The Journal of Neuroscience, 7, 88 (1987年)に記載された以下の方法で行った。

【0038】: 受容体膜標品の調製: ラット前頭皮質を10mMgCl<sub>2</sub>及び2mM EDTAを含む50mMトリス塩酸緩衝液(pH7.0)でホモジナイズし、48,000×gで遠心分離し、沈液をトリス塩酸緩衝液で1度洗浄した。沈液を10mMgCl<sub>2</sub>, 2mM EDTA, 0.1%ウシ血清アルブミン及び100カリクレイ

ヌニット/m1アプロチニンを含む50mMトリス塩酸緩衝液(pH7.0)に懸濁し、膜標品とした。CRF受容体結合実験: 膜標品(0.3mgタンパク質/m1)、<sup>125</sup>I-CRF(0.2nM)及び被験薬を、25℃で2時間反応させた。反応終了後、0.3%ポリエチレンイミンで処理したガラスフィルター(GF/C)に吸引濾過し、ガラスフィルターを0.01%Triton X-100を含むリン酸緩衝化生理食塩水で3度洗浄した。洗浄後、濾紙の放射能をガンマカウンタにて測定した。1μM CRF存在下で反応を行った時の結合量を、<sup>125</sup>I-CRFの非特異結合とし、総結合と非特異結合との差を特異結合とした。一定濃度(0.2nM)の<sup>125</sup>I-CRFと濃度を変えた被験薬を

上記の条件で反応させることで抑制曲線を得、この抑制曲線から<sup>125</sup>I-CRF結合を50%抑制する被験薬の濃度（IC<sub>50</sub>）を求めた。その結果、代表的化合物としては1-10を挙げることができ、そのIC<sub>50</sub>値は20.19nMであった。

【0039】

【発明の効果】本発明により、CRF受容体に高い親和

性を示す化合物が提供された。これらの化合物はCRFが関与すると考えられる疾患、例えばうつ症、不安症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、摂食障害、高血圧、消化器疾患、薬物依存症、てんかん、脳梗塞、脳虚血、脳浮腫、頭部外傷、炎症、免疫関連疾患等に有効である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	ターマコード <sup>*</sup> (参考)
A 6 1 K 31/505	A A K A A M A B A A B E A B N A B U A C J A D R A E D	A 6 1 K 31/505	A A K A A M A B A A B E A B N A B U A C J A D R A E D
31/52		31/52	
C 0 7 D 401/04	2 3 9	C 0 7 D 401/04	2 3 9
405/14	2 1 1	405/14	2 1 1
409/14	2 1 1	409/14	2 1 1
471/04	1 0 4	471/04	1 0 4 Z
	1 1 1		1 1 1
473/00		473/00	
475/00		475/00	
495/04	1 0 5	495/04	1 0 5 Z
(72)発明者 大久保 武利 東京都豊島区高田3-24-1 大正製薬株式会社内		Fターム(参考) 4C050 AA01 BB04 BB05 BB06 BB08 CC07 CC08 EE02 EE03 EE04 EE05 FF01 FF02 FF05 GG04 HH02 HH03 HH04	
(72)発明者 片岡 弘美 東京都豊島区高田3-24-1 大正製薬株式会社内		4C063 AA01 AA03 BB01 CC29 CC75 CC92 DD11 EE01	
(72)発明者 富沢 一智 東京都豊島区高田3-24-1 大正製薬株式会社内		4C065 AA03 BB05 CC01 DD03 EE02 HH01 HH02 JJ07 KK02 KK03 LL01 PP12 4C071 AA01 BB01 CC02 CC21 EE12 FF05 FF10 GG01 GG02 GG04 HH16 JJ08 4C086 CB05 CB07 CB08 CB09 GA03 GA07 GA10 GA12 MA01 NA14 ZA05 ZA12 ZA16 ZA36 ZA42 ZA66 ZA70 ZB09 ZB11 ZC08	